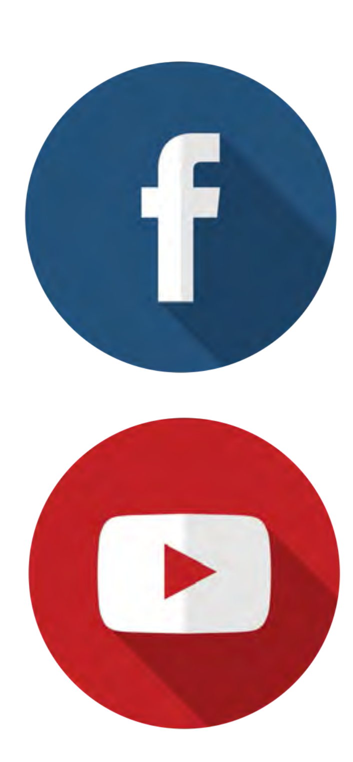
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







INFECTION PAR LE VIH : ASPECTS IMMUNOLOGIQUES

[redacted]


I- INTRODUCTION

- SIDA ⇒ Infection virale due au Virus de l'Immunodéficience humaine (VIH) dont le 1er cas a été décrit aux USA en 1981 :

  - ♣ Virus isolé en 1983 par Montagnier (Institut Pasteur de Paris) à partir de ganglions de malades qu'il appelle **Lymphadénopathy Associated Virus (LAV)** et par Gallo en 1984 qu'il appelle **HTLV.**

  - ♣ Le VIH parasite le système immunitaire en infectant les lymphocytes T $CD4^+$ et les cellules présentatrices d'antigène ⇒ induction progressive d'un **déficit profond de l'immunité cellulaire**.

- SIDA ⇒ dernier stade de l'infection par ce virus entrainant la mort de l'organisme infecté des suites de **maladies opportunistes.**


II- LE VIRUS

II.1- GENERALITES

- Le VIH → Rétrovirus appartenant au sous-groupe des *Lentivirus*. Il pourrait être le prototype du virus qui a été Initialement transmis du singe à l'homme.

- Il existe 2 types de virus :
  - **Le VIH1** → le plus répandu.
  - **Le VIH2** → retrouvé plus en Afrique centrale. Des isolats de HIV2 ont montré que l'acide nucléique présentait une homologie **de 75% avec celui du SIV** (simian immunodéficiency virus).

- Virus à ARN caractérisé par la présence d'une enzyme particulière : la transcriptase réverse → transcription, dans les cellules infectées, de l'ARN viral en ADN pro-viral qui va s'intégrer au noyau de la cellule hôte.

- Virus transmissible :
  - Par contact sexuel.
  - Par le sang : piqûre accidentelle, transfusion sanguine, échange de seringue par les toxicomanes.
  - Par transmission de la mère à l'enfant par voie trans-placentaire lors de l'accouchement ou par l'allaitement.

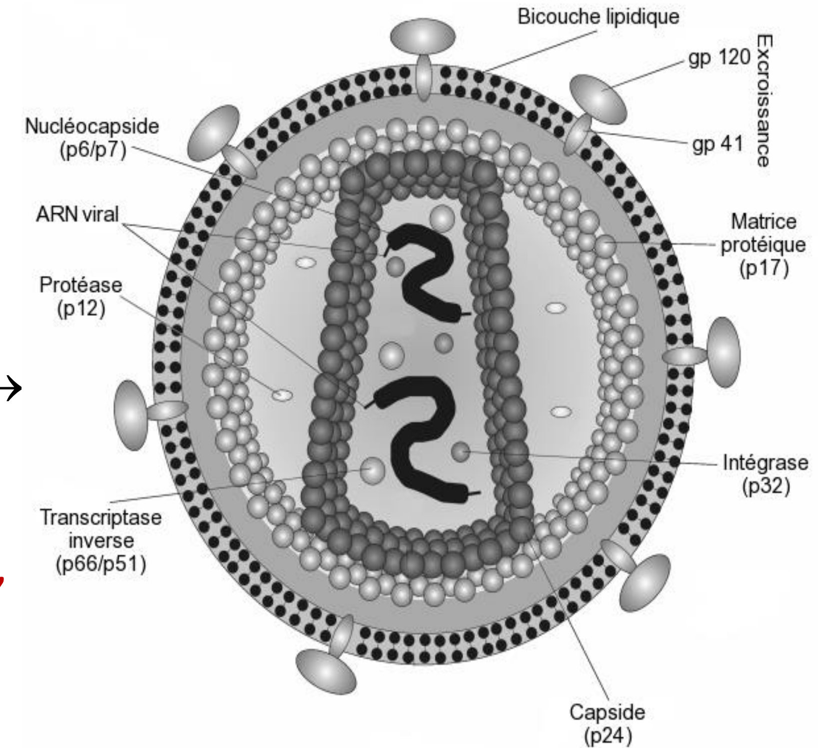


II.2- STRUCTURE (a)

Virus à ARN **enveloppé** comprenant :

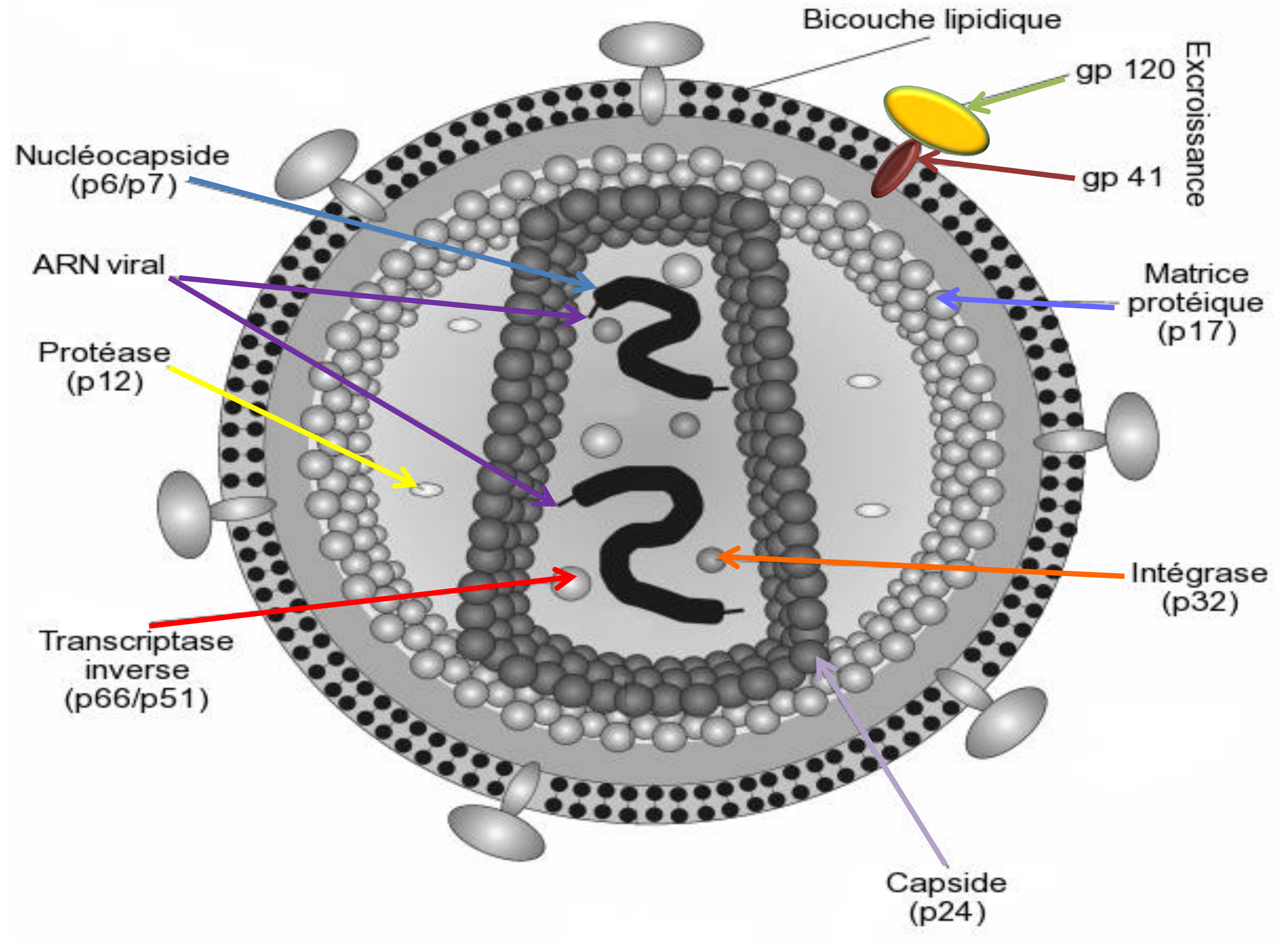
- **Une enveloppe** → bicouche lipidique contenant deux glycoprotéines associées provenant par clivage d'un précurseur commun, **la gp160** codée par le gène **env** :
  - La gp 120, extra-membranaire,
  - La gp 40, trans-membranaire.

- **Une capside** contenant :
  - 4 protéines provenant par clivage d'un précurseur commun de 53 KD → P24, p17, p9 et p7.
  - 2 molécules d'ARN
  - 3 enzymes → la transcriptase inverse, protéase et l'intégrase.



Le récepteur spécifique du virus VIH est la molécule CD4 que l'on retrouve principalement sur les cellules T Helper et accessoirement sur d'autres cellules du système immunitaire.




Bicouche lipidique
gp 120
Excroissance
gp 41
Nucléocapside (p6/p7)
ARN viral
Matrice protéique (p17)
Protéase (p12)
Intégrase (p32)
Transcriptase inverse (p66/p51)
Capside (p24)

II.3- ORGANISATION DU GENOME VIRAL

Présence de gènes de structure et de gènes de régulation :

Gènes de structure :

- Gène ***env*** → gp160
- Gène ***gag*** → précurseur commun de 53 KD des protéines P24, p17, p9 et p7.
- Gène ***pol*** → la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase.

Gènes de régulation :

Gène	*Rôle de la protéine correspondante*
Tat	• Elimination du blocage de la transcription
Rev	• Stabilisation et transport des ARNm codant pour les protéines de structure
Nef	• Modulation de l'expression membranaire du CD4
Vif	• Maturation et morphogénèse du virus
Vpr	• ↑ de la vitesse de réplication et de l'ECP du virus dans la cellule T

III- ASPECTS CLINIQUES

III.1- LES DIFFERENTS STADES DE L'INFECTION PAR LE VIH (a)

Quatre stades cliniques :

Stade 1 :

- **Phase de Primo-infection :**
  - Syndrome d'allure grippale fièvre, asthénie, courbatures, sueur, arthralgies et dans certains cas → une pharyngite.
  - Une antigénémie p24 peut être retrouvée dans le sang.

- **Phase asymptomatique :**
  - Phase d'infection chronique cliniquement latente mais biologiquement active → ***Des anticorps anti-HIV sont généralement retrouvés 3 à 12 semaines après la primo-infection.***
  - Phase pouvant durer de 1 à 12 ans avec présence d'anti-HIV sans manifestations cliniques → ***sujet séropositif.***
  - Anomalies biologiques → anémie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie, hyper γ globulinémie.
  - Au fur et à mesure que la maladie avance → ***lymphadénopathie chronique.***



III.1- ASPECTS CLINIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIH (b)

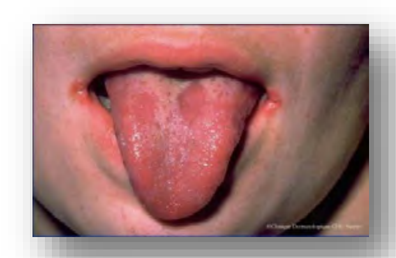


Stade 2 → Manifestations mineures :

- ❖ Perte de poids modérée inexpliquée (<10% du poids corporel)
- ❖ Infections respiratoires récurrentes (sinusite, amygdalite, otite moyenne et pharyngite)
- ❖ Zona
- ❖ Chéilite angulaire et Ulcérations buccales récurrentes
- ❖ Eruptions prurigineuses papulaires
- ❖ Dermatite séborrhéique
- ❖ Infections fongiques de l'ongle



Zona



Ulcérations de langue
Chéilite angulaire

III.1- ASPECTS CLINIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIH (c)



Stade 3 :

- Perte de poids sévère inexpliquée (> 10% du poids corporel)
- Diarrhée chronique inexpliquée depuis plus d'un mois
- Fièvre persistante inexpliquée depuis plus d'un mois (> 37, ou constante)
- Candidose buccale persistante
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Tuberculose pulmonaire
- Infections bactériennes graves (pneumonie, pyomyosite ,
- infection osseuse ou articulaire, méningite..)
- Stomatite ou gingivite ou parodontite aigue nécrosante
- Anémie inexpliquée (hémoglobine <8 g dL)
- **N**eutropénie (<500 cellules/uL)
- Thrombocytopénie chronique (<50.000 cellules/uL)



Candidose buccale

Leucoplasie chevelue de la langue

III.1- ASPECTS CLINIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIH (d)



Stade 4 :

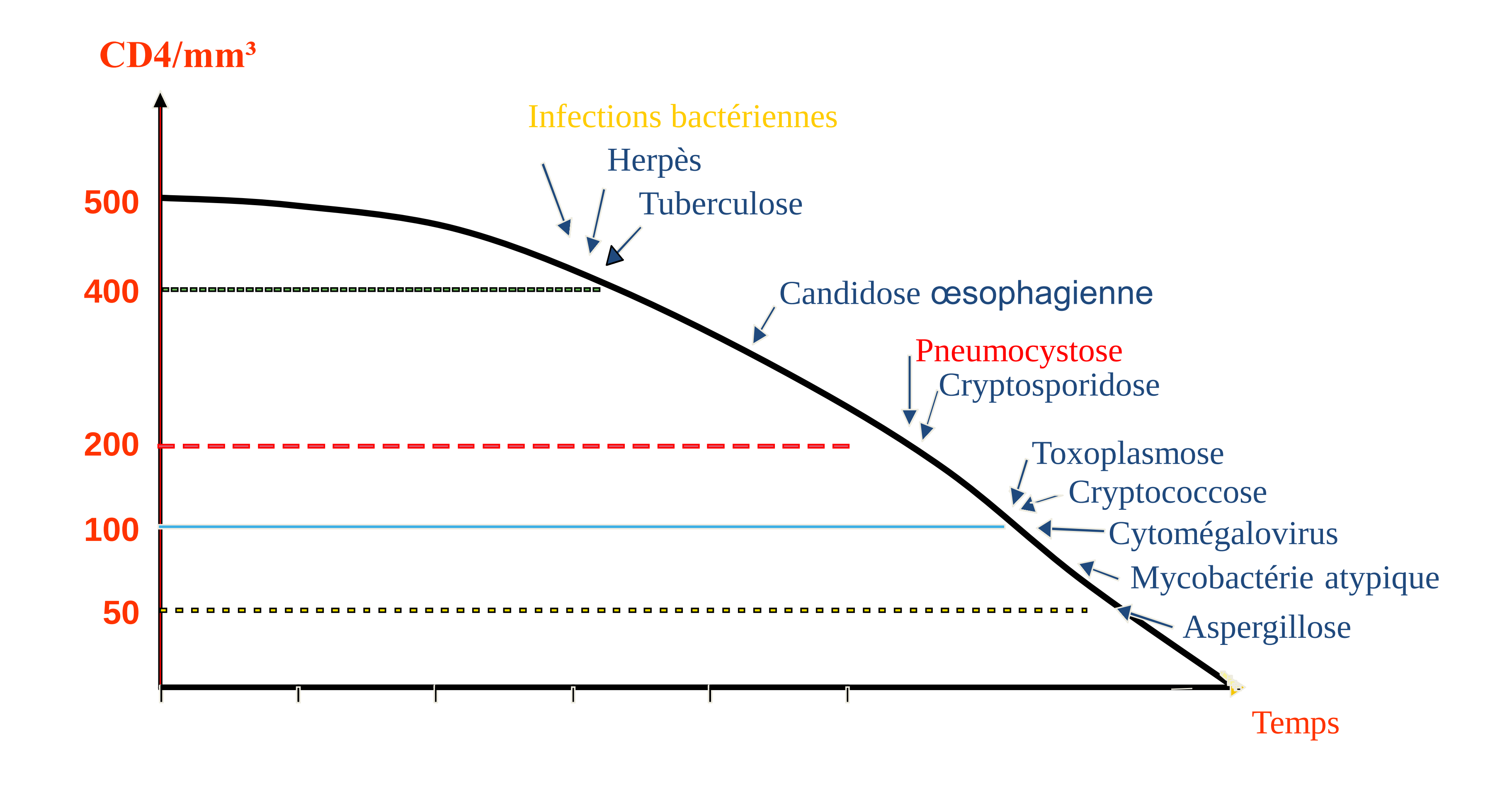
- ❖ Syndrome cachectique
- ❖ Pneumonie à *Pneumocystis carinii*
- ❖ Pneumonie bactérienne récurrente sévère
- ❖ Infection chronique à *Herpès simplex* (bucco-labiale, génitale, ano-rectale ..)
- ❖ Tuberculose extra-pulmonaire
- ❖ Candidose oesophagienne (ou candidose de la trachée, des bronches ou des poumons)
- ❖ Sarcome de Kaposi
- ❖ Infection à cytomégalovirus (rétinite..)
- ❖ Toxoplasmose cérébrale
- ❖ Encéphalopathie à VIH
- ❖ Cryptococcose extrapulmonaire (y compris la méningite)
- ❖ Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- ❖ Cryptosporidiose chronique (avec diarrhée)
- ❖ Isosporose chronique
- ❖ Mycose disséminée(histoplasmose, coccidioidomycose, pénicillinose)
- ❖ Salmonellose non typhoïdique récurrente
- ❖ Lymphome (cérébral ou à cellules B non hodgkinien)
- ❖ Cancer invasif du col utérin
- ❖ Leishmaniose atypique diffuse
- ❖ Néphropathie associée au VIH
- ❖ Cardiomyopathie associée au VIH
- ❖ Trypanosomiase (méningo-encéphalite ou myocardite)



Sarcome de Kaposi



III.2- SURVENUE DES INFECTIONS OPPORTUNISTES EN FONCTION DU TAUX DE CD4



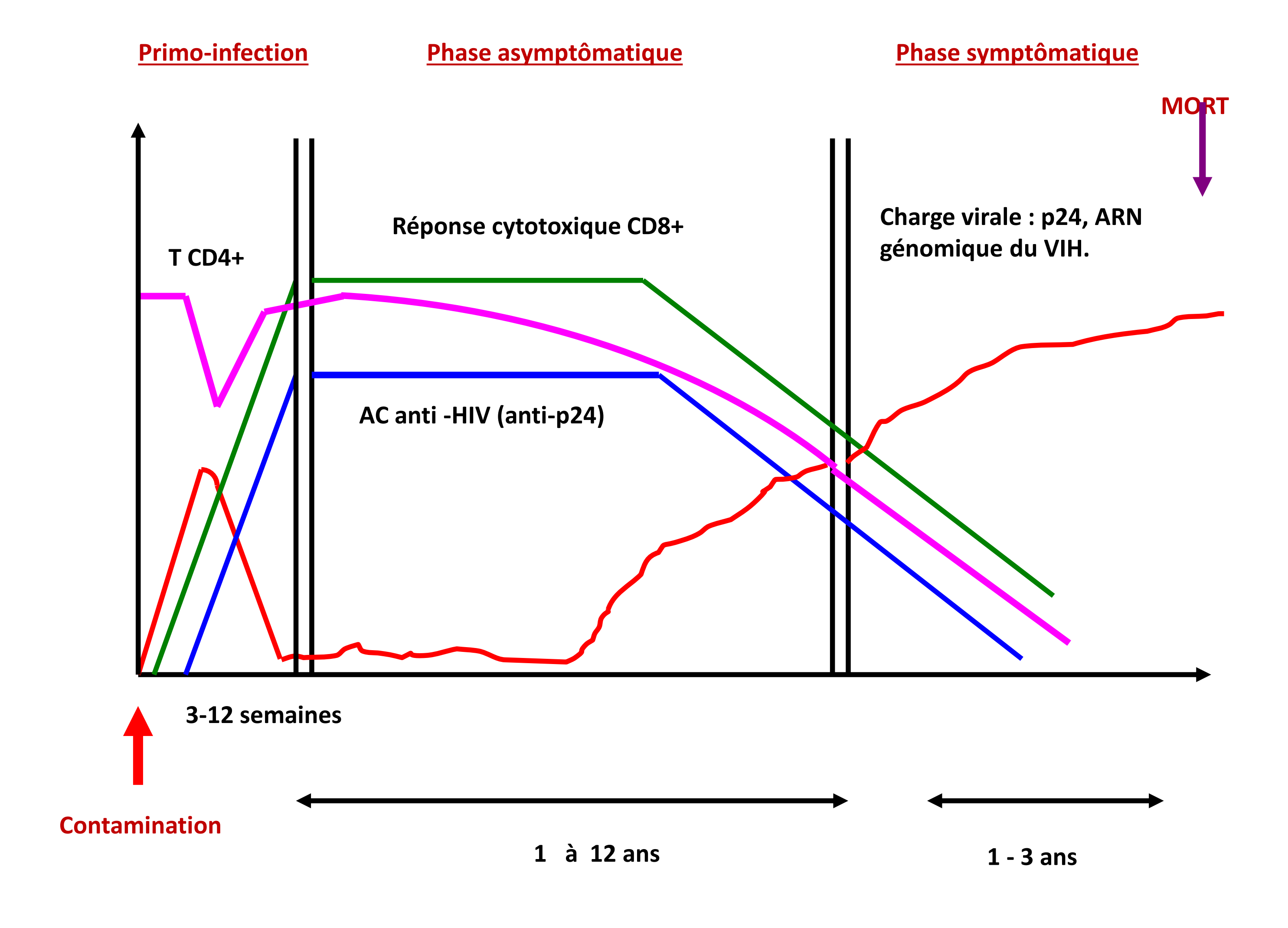
Girard PM *et al*. In Doin SIDA 2004

III.3- CLASSIFICATION IMMUNOLOGIQUE DE L'INFECTION A VIH (OMS)

Stade	Immunodéficience associée au VIH	Valeurs de TCD4 liées à l'âge (%)			
		<12 mois (%CD4)	12-15 mois (%CD4)	36-59 mois (%CD4)	>5ans CD4/mm3
1	Aucune ou non significative	> 35	> 30	> 25	> 500
2	Légère	30 - 35	25 - 30	20 - 25	350 - 499
3	Avancée	25 - 29	20–24	15–19	200 - 349
4	Sévère	< 25	< 20	< 15	< 200

N.B. = Les valeurs normales de TCD4 (adolescents et adultes) varie de 500 à 1500 c/mm3

III.4- EVOLUTION SCHÉMATIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIH



IV- INTERACTIONS VIH - SYSTEME IMMUNITAIRE

IV.1- INTERACTIONS VIH – RECEPTEURS ET CO-RECEPTEURS (a)

- Le récepteur spécifique du VIH = **molécule CD4** → :
  - Récepteur de haute affinité pour la glycoprotéine de membrane **gp120.**
  - La molécule CD4 exprimée en forte densité à la surface des lymphocytes auxiliaires du sang et des tissus lymphoïdes et, à un degré moindre, sur les CPA : monocytes et macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans et microglies dans le cerveau.

    Le VIH peut donc infiltrer la totalité des tissus humains.

- Nécessité pour le virus d' utiliser **des co-récepteurs** permettant la fusion membranaire et l'infection cellulaire → identifiés en 1996 = ligands naturels pour les chimiokines :
  - **CXCR-4 (fusine)** → récepteur SDF-1α retrouvé au niveau des lymphocytes TCD4$^+$ naifs.
  - **CCR-5 (récepteur des RANTES, MIP-1α, MIP-1β)** → retrouvé au niveau des monocytes-macrophages, cellules dendritiques et cellules de Langerhans.

- ***N.B. = Le VIH n'interagit avec son co-récepteur qu'après liaison avec la molécule CD4.***



IV.1- INTERACTIONS VIH – RECEPTEURS ET CO-RECEPTEURS (b)

- Au stade précoce de la maladie : les isolats viraux non inducteurs de syncitia sont à tropisme macrophagique et utilisent comme co-récepteur le CCR-5.
  Les macrophages constituent des réservoirs importants de virus.

- Avec la progression de la maladie, les souches virales sont plus lymphocytotropes, plus virulentes et utilisent comme co-récepteur la fusine.

- Des déficits d'expression en CCR-5 en rapport avec une délétion de 32 pb au niveau du gène codant le récepteur ont été identifiés :
  - Déficit homozygote → résistance vis à vis de l'infection.
  - Déficit hétérozygote→ évolution plus lente de la maladie.

  Dans la population caucasienne, délétion hétérozygote chez 15-20% de la population, et homozygote chez 1 à 2 %. Cette mutation n'est pas retrouvée chez les africains et asiatiques.

IV.1- INTERACTIONS VIH – RECEPTEURS ET CO-RECEPTEURS (c)

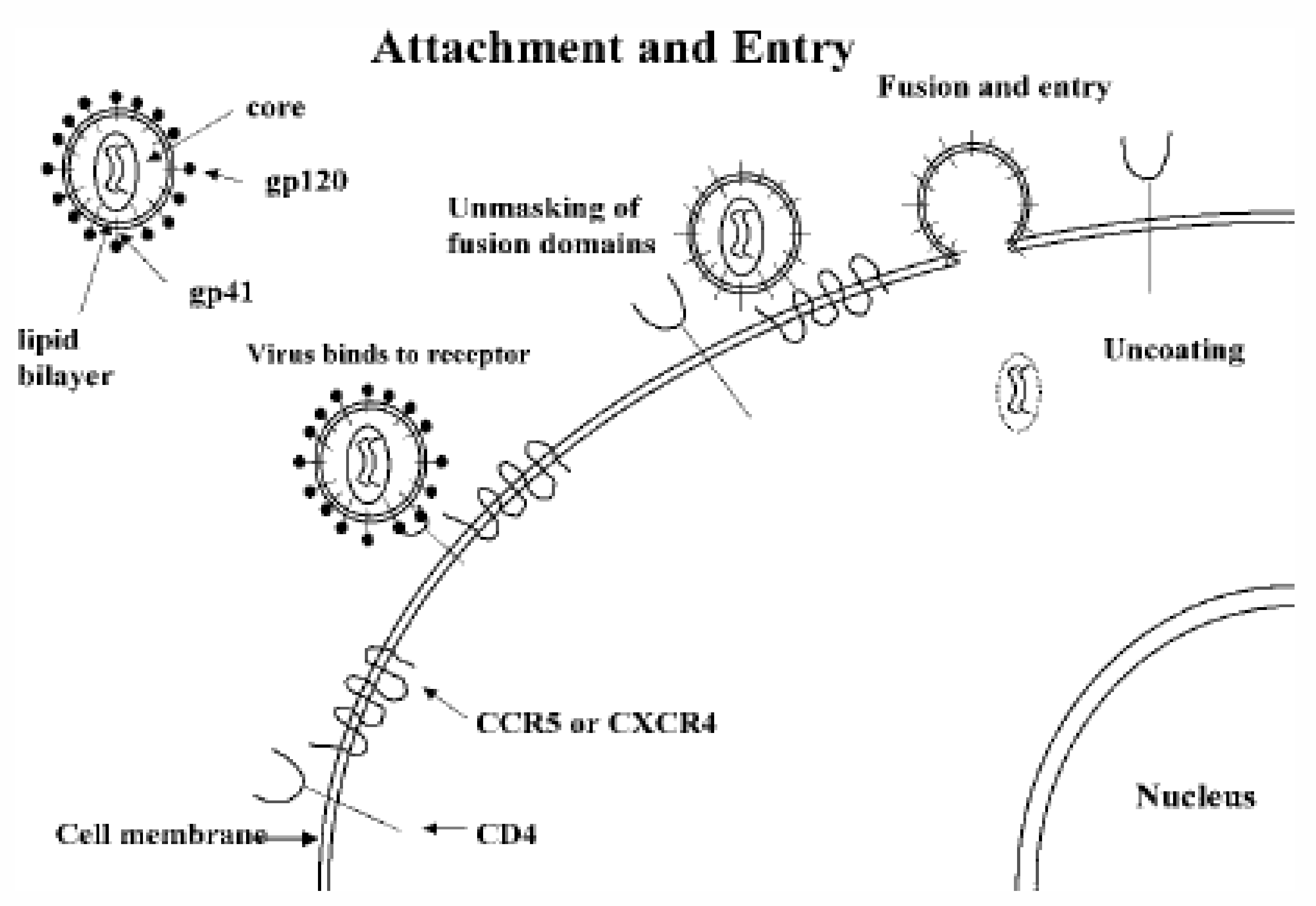
En dehors de la molécule CD4, le VIH peut infecter les cellules par :

- **Interaction Fc-RFc :** lorsque le virus est recouvert d'anticorps, il peut se lier au RFc à la surface d'une cellule (macrophage) et l'interaction Fc-RFc déclenche un signal d'internalisation.

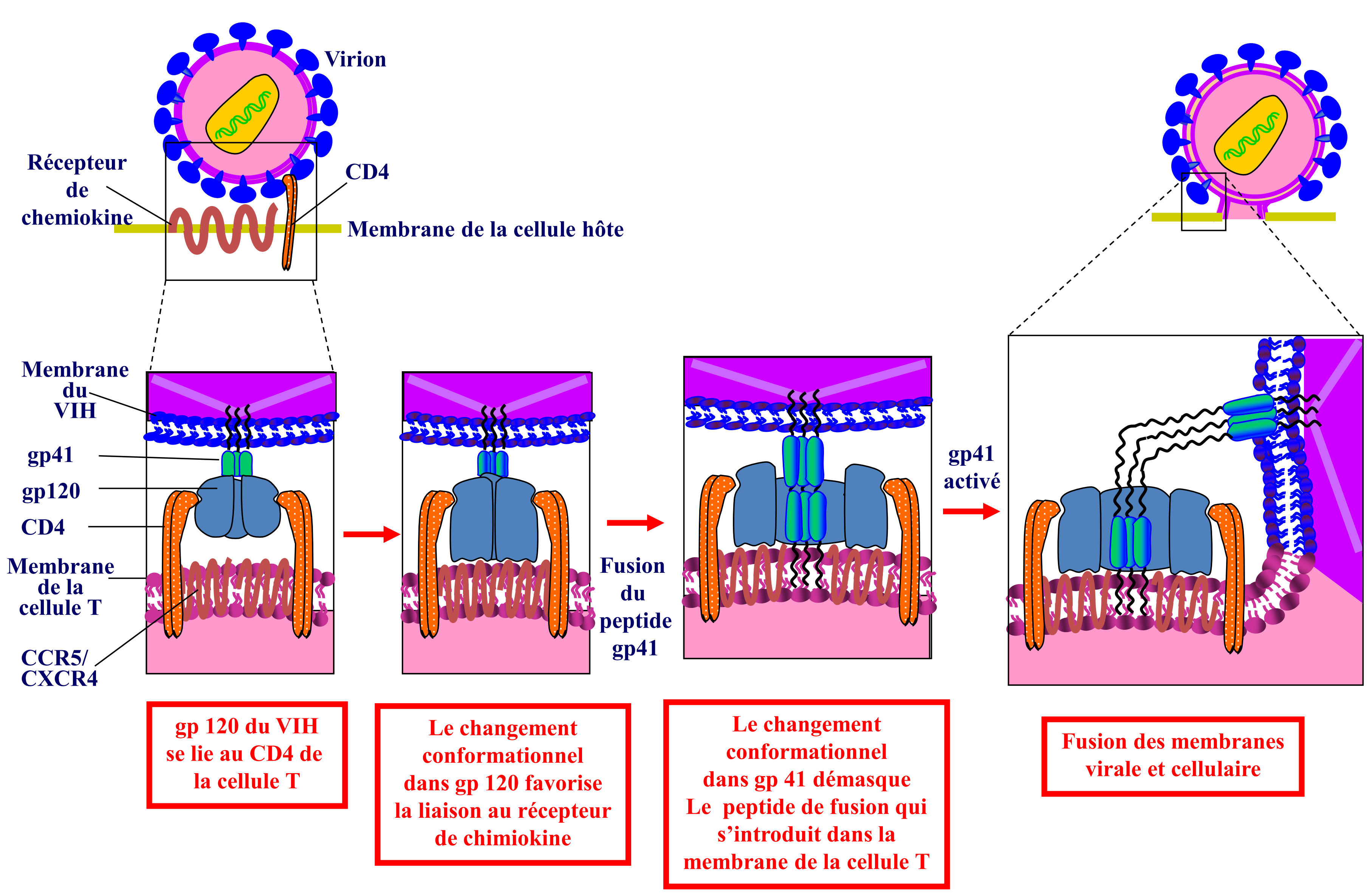
- **Interaction CR-complément :** les récepteurs pour le complément peuvent participer à la liaison du virus opsonisé par le complément.

- **Les gangliosylcéramides** : à la surface des cellules de la lignée épithéliale (intestinales, vaginales) et nerveuses peuvent se lier à la gp 120 et pourraient ainsi jouer le rôle de récepteurs.

IV.2- FUSION DES MEMBRANES VIRALE ET CELLULAIRE



IV.3- MECANISME DE L'ENTREE DU VIH DANS UNE CELLULE



Adapté de Cellular and Molecular Immunology
A. K. Abbas, A.H. Lichtman, S.Pillai, 2007

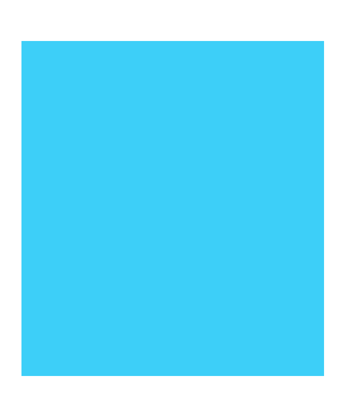
IV.4- REPLICATION VIRALE (a)

- Les différentes étapes après pénétration dans la cellule-cible :
  - Perte de l'enveloppe.
  - Décapsidation → libération des 2 brins d'ARN .
  - Transcription de l'ARN viral en ADN pro-viral grâce à la transcriptase inverse.
  - Après destruction du brin d'ARN par la RNAse → synthèse du brin complémentaire d'ADN aboutissant à un ADN double brin qui peut :
    - Soit se circulariser,
    - Soit migrer vers le noyau et s'y intégrer au hasard grâce à une endonucléase virale = intégrase.
  - L'ADN pro-viral peut :
    - Soit rester quiescent et → **infection latente et persistante,**
    - Soit s'exprimer et produire un cycle productif → les ARNm sont produits, traduits → **synthèse des protéines virales.**
  - Après assemblage, les particules virales sortent par bourgeonnement.

Remarques :

- *Lorsque le cycle réplicatif est intense → **destruction de la cellule hôte.***
- *La réplication du VIH → **nécessité d'activation préalable de la cellule** soit par les cytokines (IL1, IL6, IL2 et le TNFα) soit par certains virus tels que le CMV et l' EBV.*

IV.4- REPLICATION VIRALE (b)



IV.5- DYNAMIQUE DE L'ACTIVATION

- Les lymphocytes $TCD4^+$ infectés qui représentent environ 95% à 99% du stock des cellules infectées de l'organisme peuvent être divisées en :

  - Cellules à réplication active : lymphocytes $TCD4^+$ activés par les Ag ou les cytokines.
  - Cellules à réplication lente : cellules au repos ayant au préalable été infectées → cellules T mémoires n'exprimant à leur surface aucun marqueur d'activation (CD45RO+,HLA DR-, CD25-). *Ces dernières sont susceptibles à tout moment d'entrer en phase d'activation et d'induire la transcription du génome.*

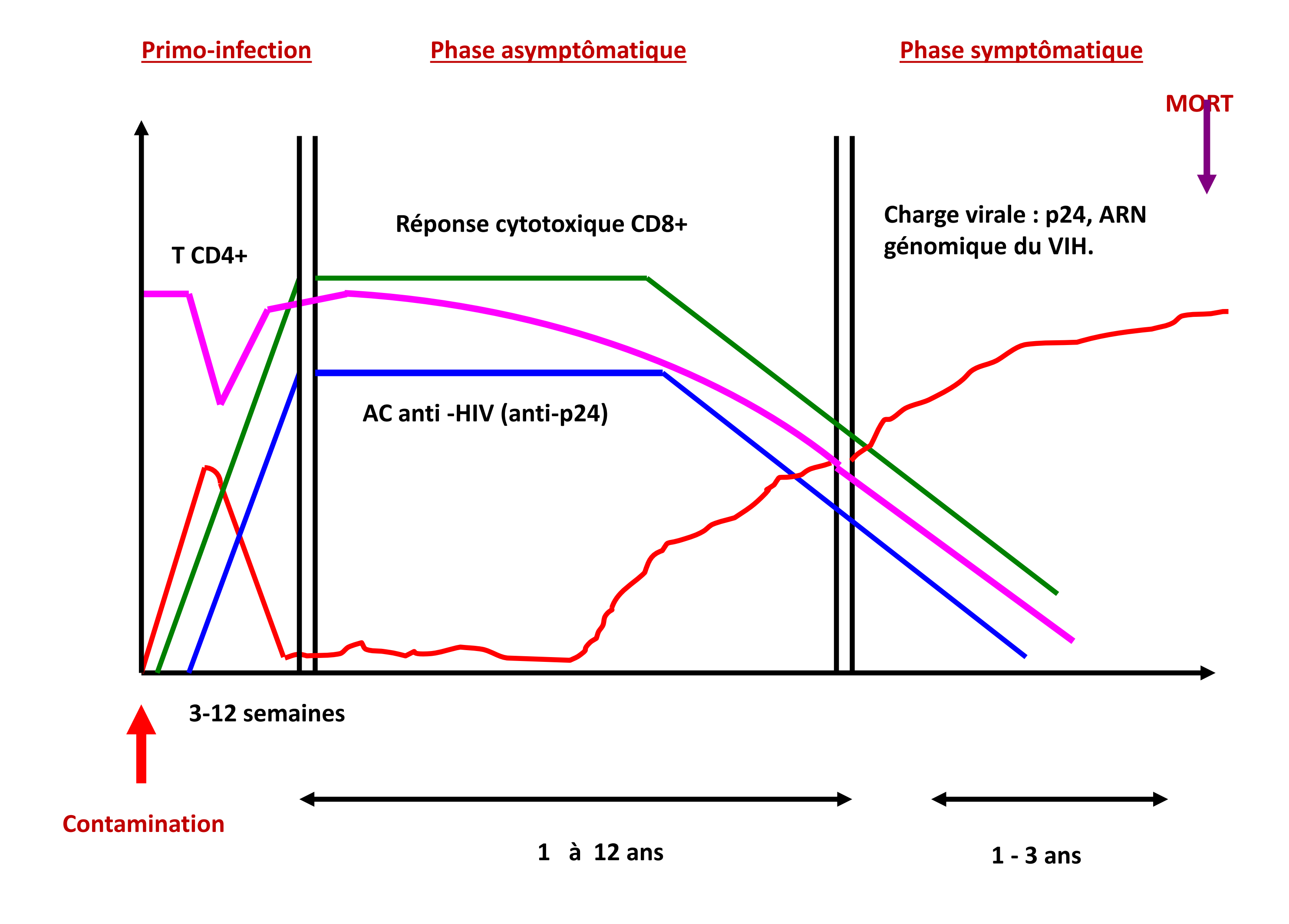
- La durée moyenne d'un cycle de réplication virale dans le pool à réplication active serait de 1 à 2 j, alors qu'il serait de 2 semaines, voire plus, dans le pool à réplication lente.

- La moitié des virions est renouvelée en 6 heures et le $t_{1/2}$ des cellules infectées est de 1,6 j ($t_{1/2}$ = temps nécessaire à la disparition de la ½ de ces cellules).

IV.6- REPONSE CYTOTOXIQUE ANTI-HIV

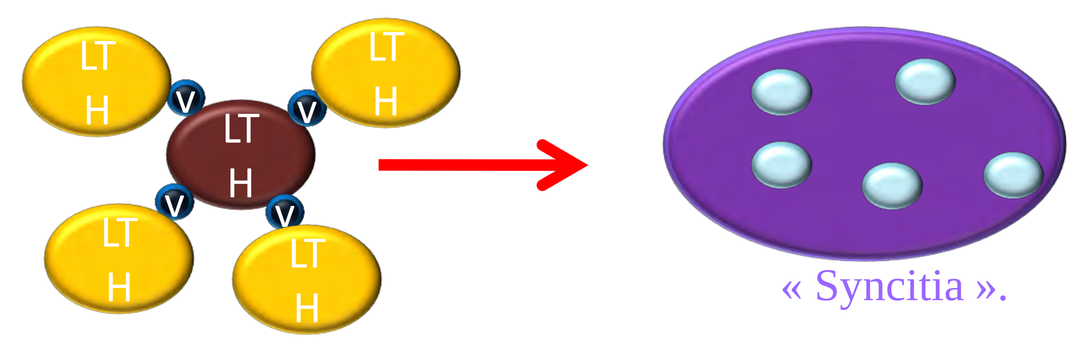
- Les réponse en lymphocytes Tc (CTL) sont détectés chez plus de 90% des sujets infectés.
- Cette réponse cytotoxique apparaît tôt après la primo-infection.
- Il existe une corrélation entre l'émergence des CTL et la diminution de la charge virale en phase de primo-infection, et entre des taux importants de CTL spécifiques du VIH et la faible charge virale au cours de la phase asymptomatique de l'infection.
  ce qui suggère l'efficacité protectrice de ces réponses CTL.
- Par la suite, on assiste à une diminution de cette réponse en CTL qui suit la chute en LTCD4+.

III.4- EVOLUTION SCHÉMATIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIH



IV.7- MECANISMES IMPLIQUES SANS LA DEPLETION DES LT $CD4^{+}$

- Effet cytopathogène direct du virus.
- Formation de cellules géantes multinucléées à vie courte (→ *Syncitia*) par liaison de la gp120 à la surface des cellules infectées aux molécules CD4 à la surface des cellules non infectées puis fusion.



- Elimination par les lymphocytes T cytotoxiques.
- Elimination par apoptose = mort cellulaire programmée → processus physiologique d'auto-destruction contrôlé génétiquement, médié par les caspases et caractérisé par :
  - des altérations morphologiques,
  - ↑ de la perméabilité membranaire,
  - un collapsus nucléaire conduisant à une condensation de la chromatine et une fragmentation d'ADN en oligonucléosomes .


V- DIAGNOSTIC ET SUIVI BIOLOGIQUE

V.1- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V.1.1- Généralités



Le dépistage des sujets infectés repose essentiellement sur :

- ***la recherche des AC anti-HIV*** par ELISA en utilisant, comme antigènes, des lysats viraux , des protéines recombinantes ou des peptides synthétiques correspondants aux épitopes immunodominants du VIH1 et du VIH2.
- ***la recherche de l'antigénémie P24 par test Elisa***

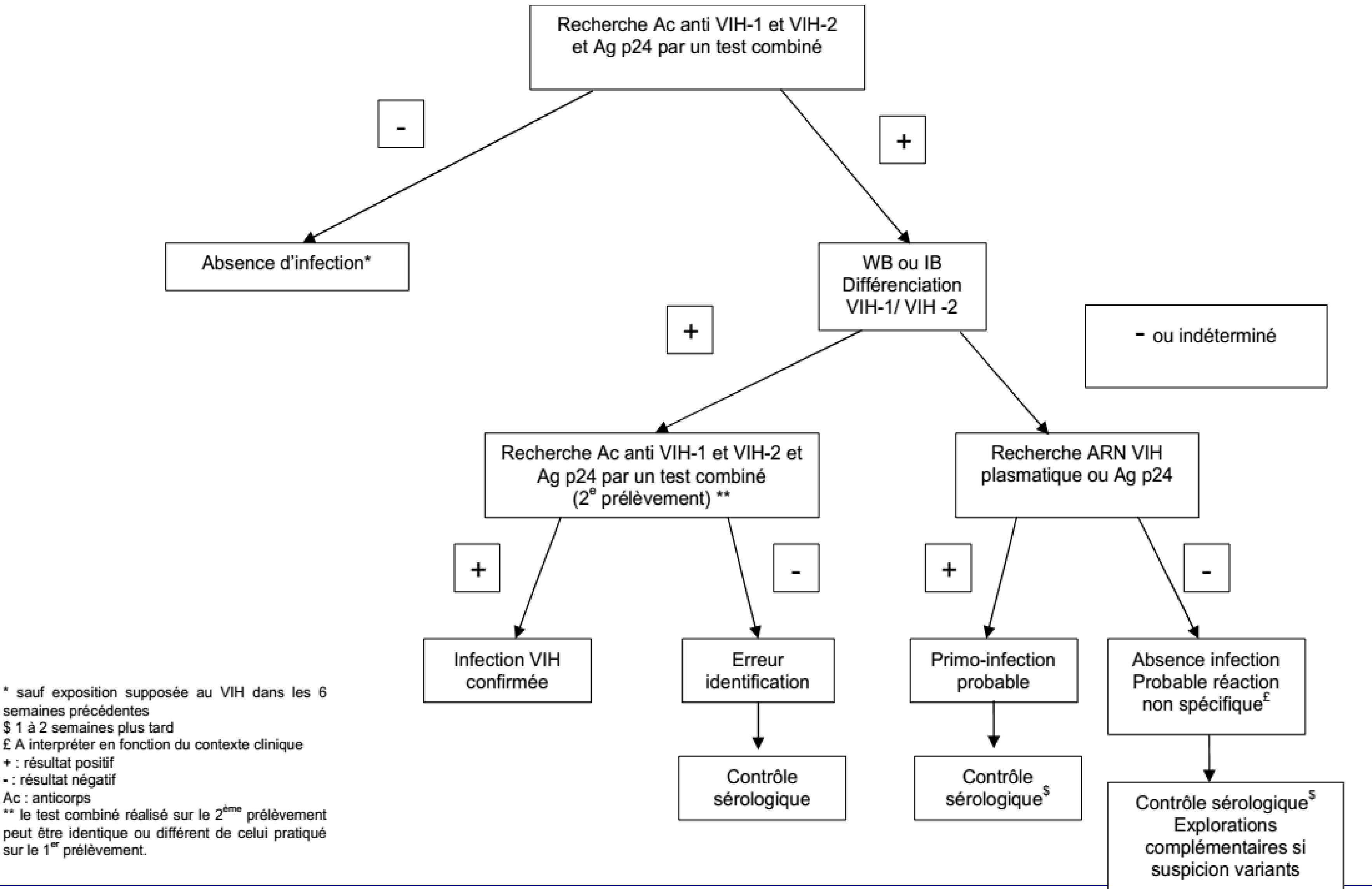
En cas de positivité du test ELISA, ***le résultat doit être confirmé par la technique du Western-Blot.***

Amplification génique (PCR) : elle est Indiquée pour le diagnostic des nouveaux-nés de mères séropositives et pour le suivi des patients sous anti-rétroviraux.

Le diagnostic de l'infection est posé quand il y a présence d'anticorps anti-VIH dans deux prélèvements successifs décelés par Elisa et au moins sur un prélèvement par Western Blot

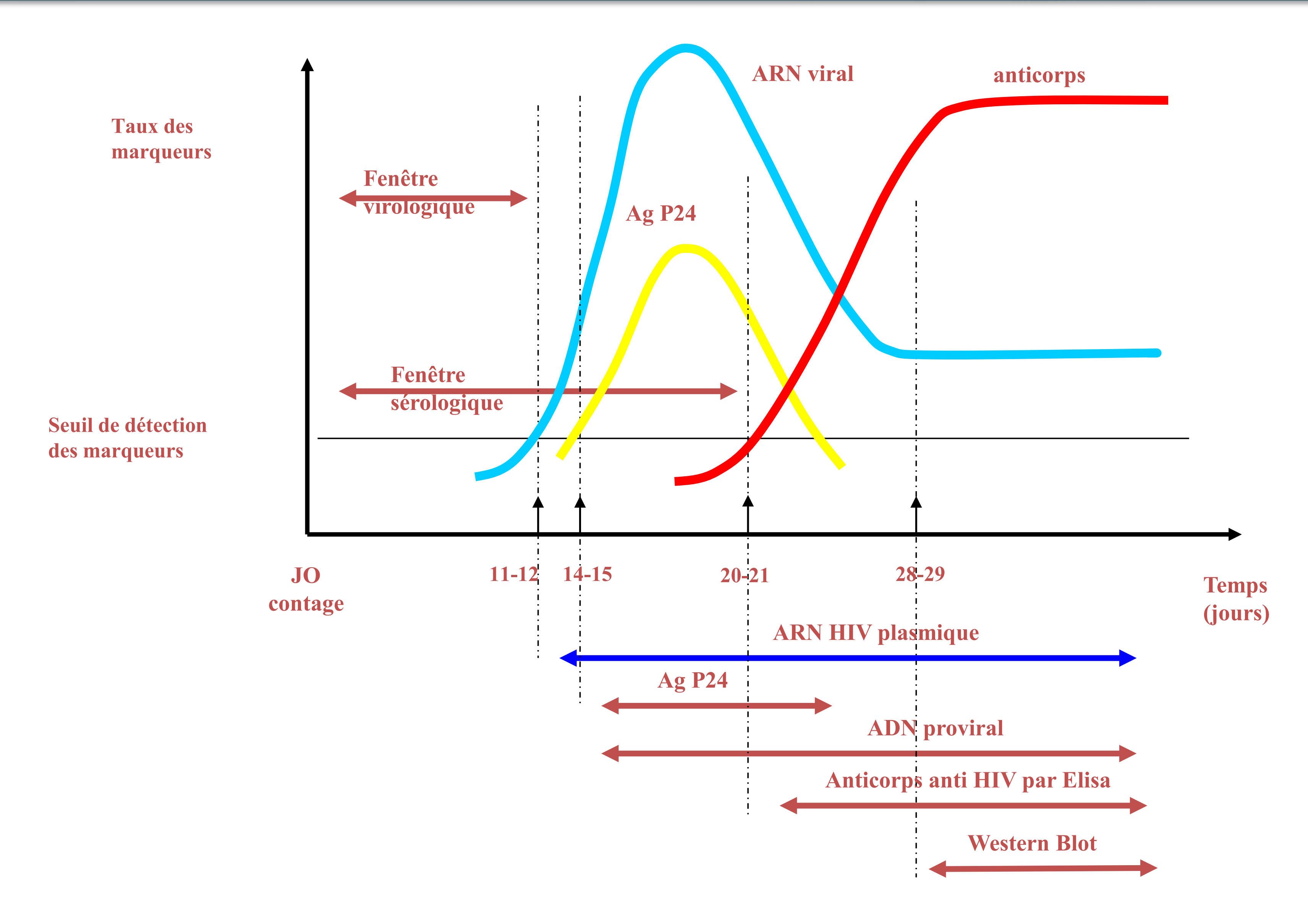
V.1- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V.1.6- Algorithme du dépistage de l'infection VIH



V.1- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V.1.2- Cinétique virale et cinétique des anticorps anti-VIH au cours de l'infection



V.1- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V.1.3- Les tests Elisa

- Le test Elisa se caractérise par une très bonne sensibilité , une spécificité > 99% et un temps de réalisation de 2à 3 heures.

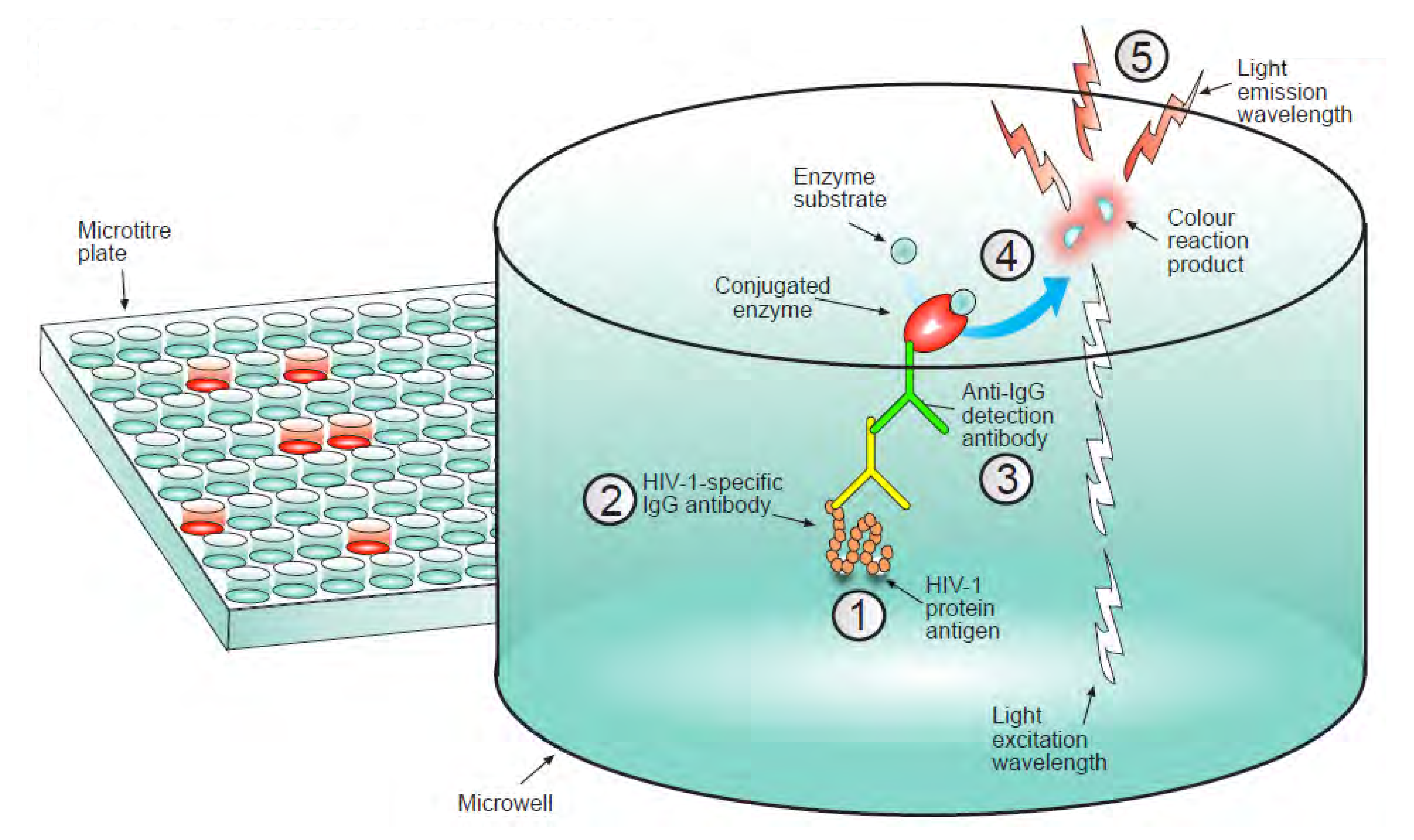
- Il existe 4 types de tests Elisa :

  - Test 1ère génération : Recherche des anticorps IgG anti-HIV-1.
  - Test 2ème génération : Recherche des anticorps IgG anti-HIV-1/HIV2.
  - Test 3ème génération : Recherche des anticorps IgG et IgM anti-HIV-1/HIV2.
  - Test 4ème génération : Recherche combinée des anticorps IgG et IgM anti-HIV-1/HIV2 + antigénémie P24.

V.1- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V.1.3- Les tests Elisa : 1ère génération

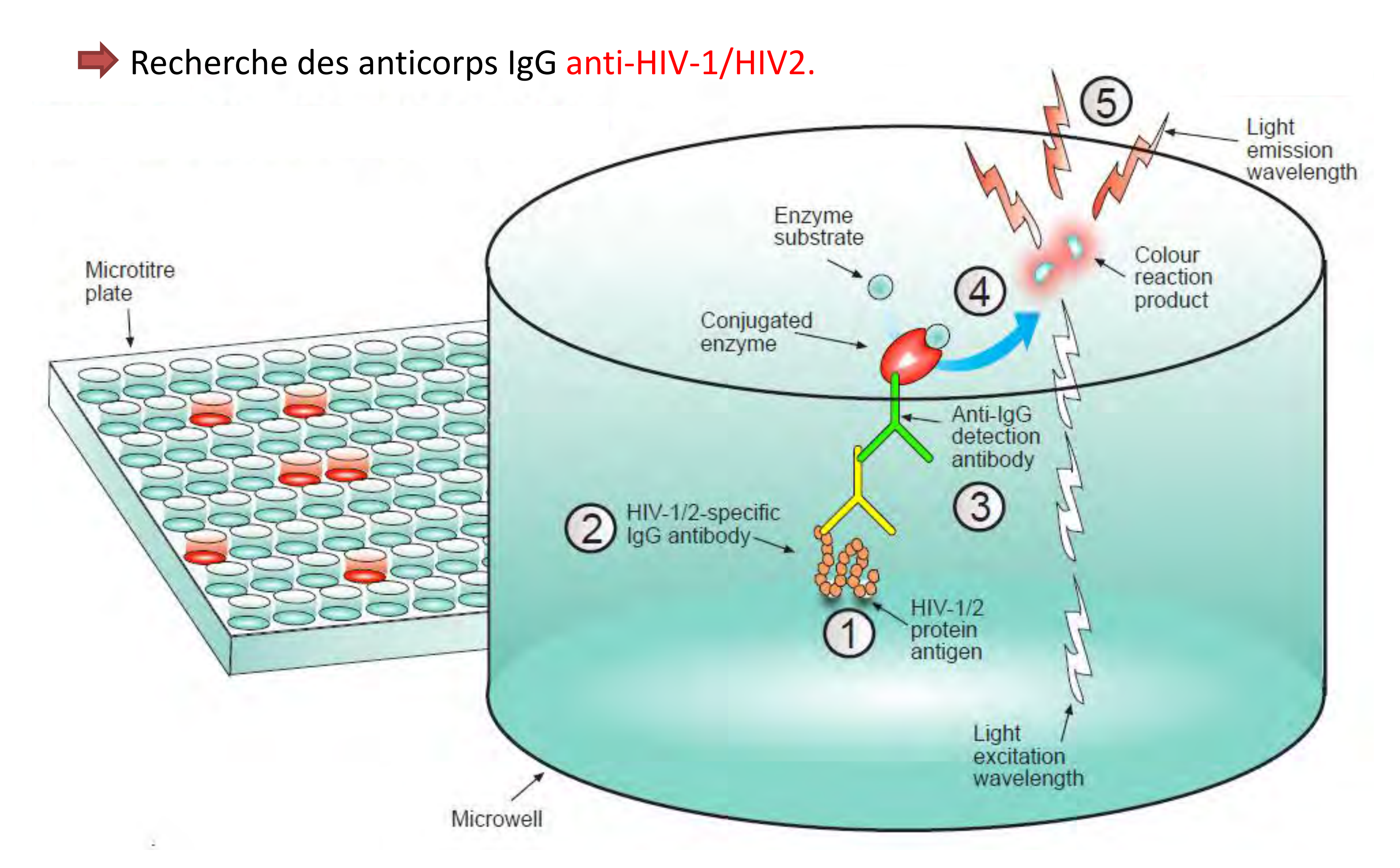
➡ Recherche des anticorps IgG anti-HIV-1.



V.1- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V.1.3- Les tests Elisa : 2ème génération

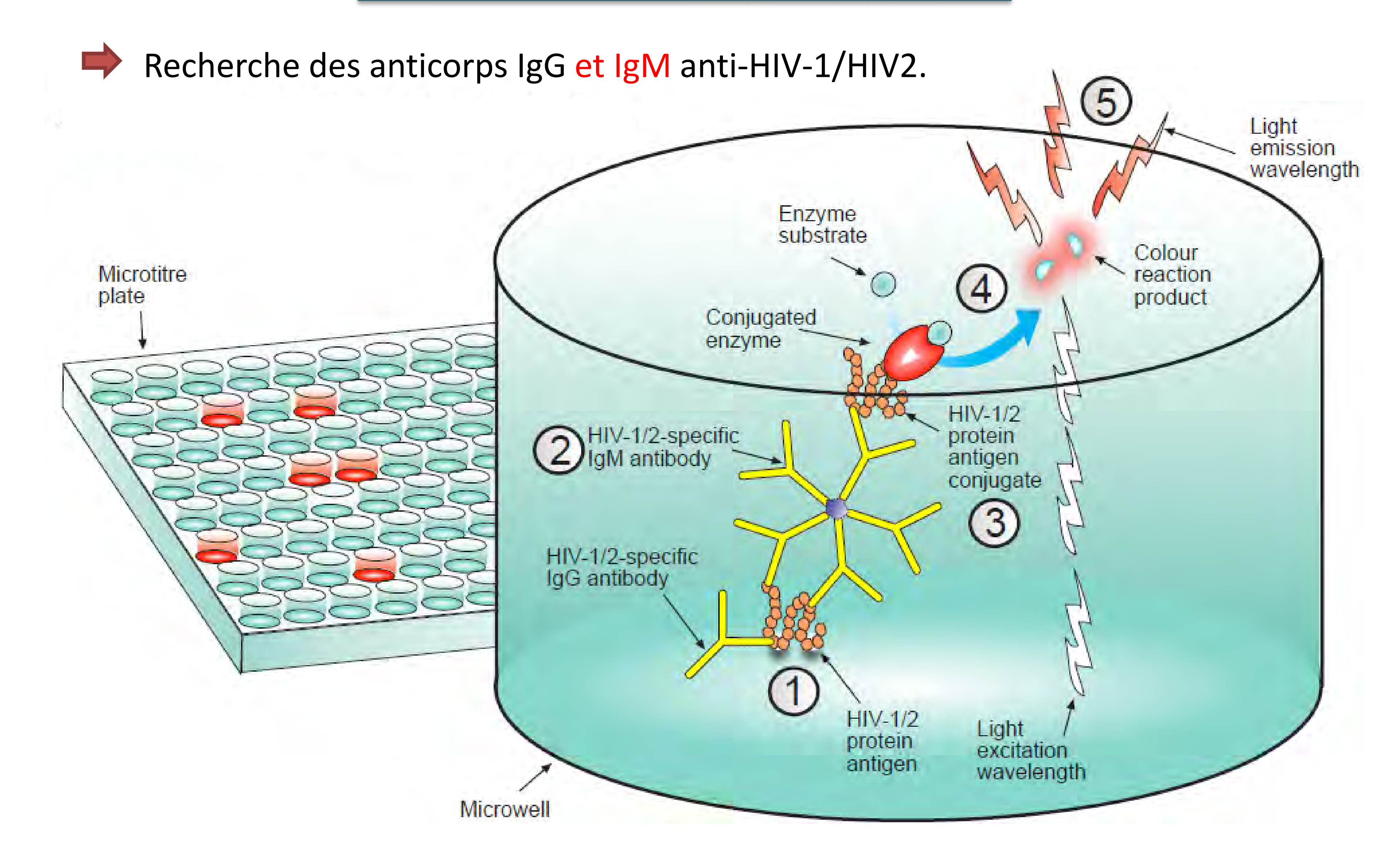
➡ Recherche des anticorps IgG anti-HIV-1/HIV2.



V.1- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V.1.3- Les tests Elisa : 3ème génération

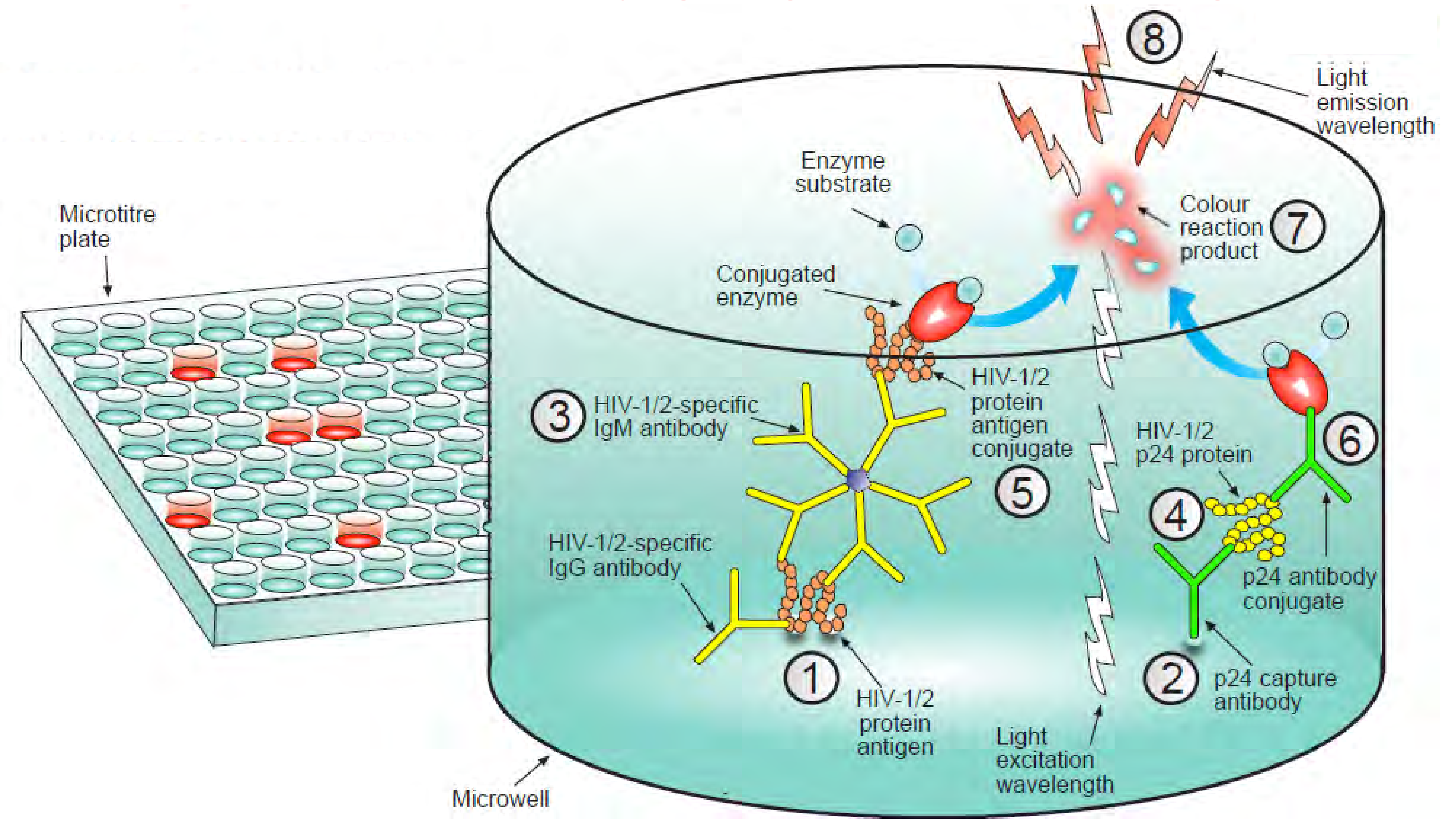
➡ Recherche des anticorps IgG et IgM anti-HIV-1/HIV2.



V.1- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

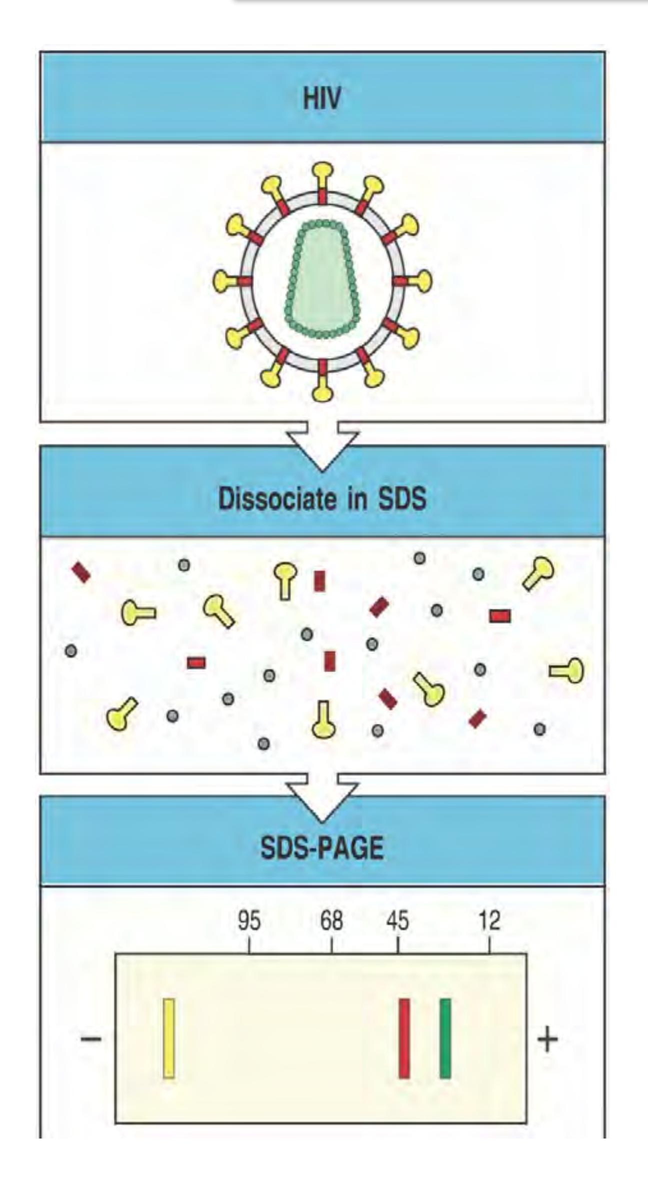
V.1.3- Les tests Elisa : 4ème génération

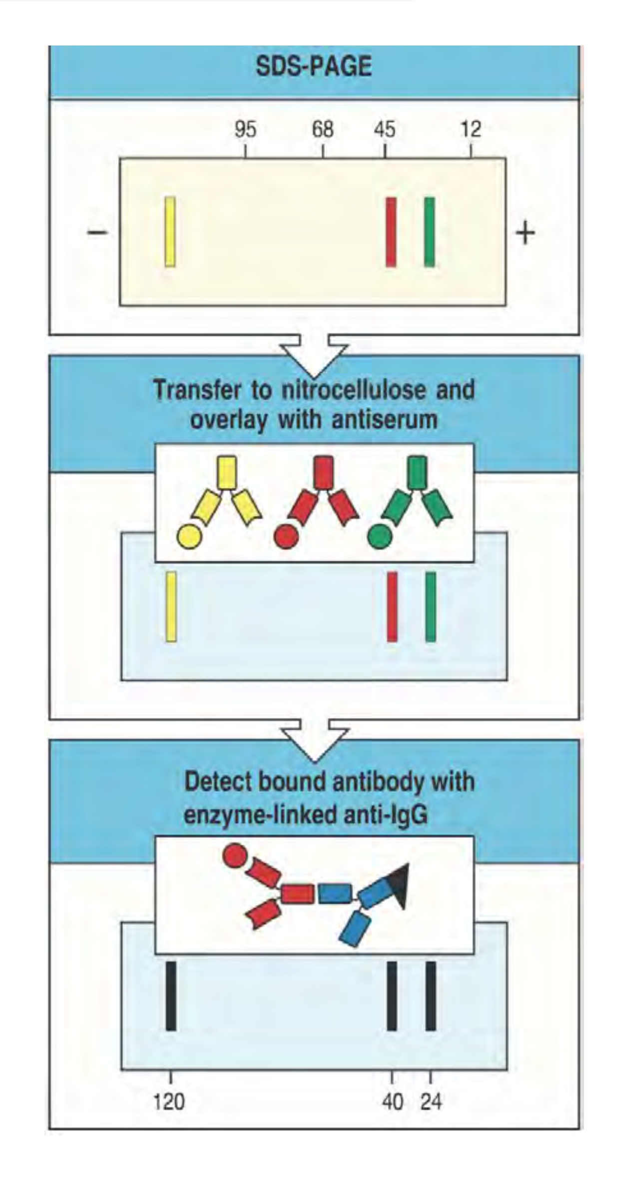
Recherche combinée des anticorps IgG et IgM anti-HIV-1/HIV2 + antigénémie P24.



V.1- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

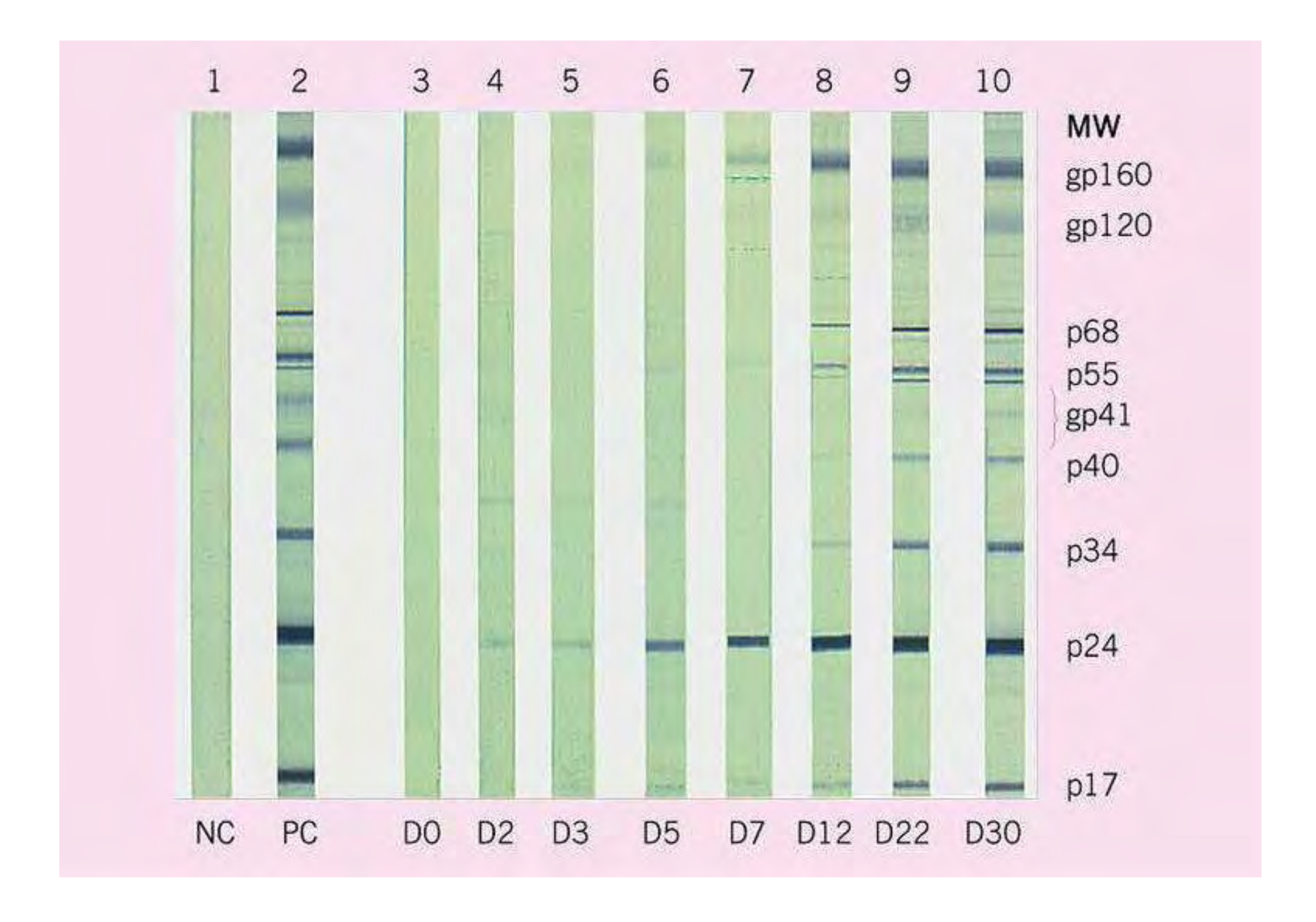
V.1.4- Le Western Blot : Principe





V.1- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V.1.4- Le Western Blot : Evolution avec le temps



V.1- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V.1.6- tests de la charge virale

Il s'agit de techniques de biologie moléculaire comprenant :

- une extraction de l'ARN viral à partir des éléments figurés du sang total.
- une amplification de l'ADN complémentaire obtenu par action de la transcriptase reverse.
- une révélation et quantification du nombre de copies par ml de sang.

V.2- SUIVI BIOLOGIQUE

Il repose principalement sur :

- L’évaluation du rapport T4/T8.
- L’évaluation de la charge virale plasmatique par :
  - Le dosage de l’Ag p24.
  - Le nombre de copies d’ARN viral / ml.


VI- TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR LE VIH

VI.1- TRAITEMENT SPECIFIQUE

- Le traitement spécifique de l'infection par le VIH repose sur l'utilisation **d'anti-rétroviraux.**

- L'instauration du traitement anti-rétroviral a pour objectifs :

  - Abaisser au maximum la charge virale, à court terme en quelques semaines, au maximum en 3 à 6 mois.
  - Restaurer l'immunité,
  - Freiner (arrêter) la progression de la maladie,
  - Diminuer la contagiosité et donc réduire le risque de transmission horizontale ou verticale

- Le traitement doit comporter **l'association de 3 anti-rétroviraux** afin d'éviter l'apparition de résistances

VI.2- LES ANTI-RETROVIRAUX

Il y a plusieurs classes d'anti-rétroviraux, selon leurs cibles correspondant aux différentes étapes de du cycle de la réplication virale.

1- *Inhibiteurs de la transcriptase inverse* :

Ils empêchent la transcription de l'ARN viral en ADN pro-viral. On distingue :

- Les analogues nucléosidiques. ex: AZT.
- Les non nucléosidiques. ex: Névirapine.
- Les analogues nucléotidiques. ex: Adefovir.

2- *Inhibiteurs de la protéase* :

Ils empêchent la protéase de cliver les protéines qui interviennent dans la fabrication de nouveaux virus. ex: Saquinavir.

3- *Inhibiteurs de l'intégrase*

VI.3- Point d'impact des anti-rétroviraux

